

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. April 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/030649 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/010673

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. September 2003 (25.09.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 44 503.6 25. September 2002 (25.09.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **CAPSULATION NANOSCIENCE AG** [DE/DE];
Volmerstrasse 7b, 12489 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FEHRING, Volker**
[DE/DE]; Bahnhofstrasse 25, 19246 Zarrentin (DE).
CREMER, Karsten [DE/DE]; Zelterstrasse 10, 10439
Berlin (DE).

(74) Anwälte: **LEIDESCHER, Thomas** usw.; c/o Zimmer-
mann & Partner, Postfach 330 920, 80069 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHODS FOR PRODUCING AND STABILISING MICROSUSPENSIONS AND NANOSUSPENSIONS BY
MEANS OF AMPHIPHILES AND POLYELECTROLYTES

(54) Bezeichnung: METHODE ZUR HERSTELLUNG UND STABILISIERUNG VON MIKRO- UND NANOSUSPENSIONEN
MIT AMPHIPHILEN UND POLYELEKTROLYTEN

(57) Abstract: The invention relates to the preparation of stable suspensions of poorly soluble or insoluble organic compounds, es-
pecially pharmaceutical active ingredients, diagnostic substances or substances for supplementing food. According to the invention,
particles which are produced by means of known grinding methods, precipitation methods or crystallisation methods and have an
average diameter of less than 5 µm are stabilised by means of a capsule envelope which is constructed, step-by-step, by up to 8 layers
of oppositely charged polyelectrolytes. In addition to said polyelectrolytes, said envelope can contain likewise charged amphiphiles
and prevents any significant delay in the diffusion of dissolved active ingredient molecules from the capsule, due to the special rela-
tion between the thickness of the envelope and the permeability thereof. Said capsules ensure that the release of the active ingredient
is significantly faster than the active ingredient dissolution from the state of a powder free of auxiliary agents. Said capsules or the
stable suspensions thereof can be used to prepare novel pharmaceutical preparations, and especially to produce rapidly decomposing
lyophilisates, films and tablets.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt die Darstellung stabiler Suspensionen schwer wasserlöslicher bzw.
wasserunlöslicher organischer Verbindungen, insbesondere von pharmazeutischen Wirkstoffen, diagnostischen Substanzen oder Sub-
stanzen zur Nahrungsergänzung. Die mittels bekannter Mahl-, Präzipitations- oder Kristallisationsverfahren hergestellten Partikel
mit einem mittleren Durchmesser kleiner 5 µm werden erfindungsgemäss mit einer Kapselhülle stabilisiert, die schrittweise aus bis
zu 8 Schichten entgegengesetzt geladener Polyelektrolyte aufgebaut ist. Diese Hülle kann neben den Polyelektrolyten ebenfalls ge-
ladene Amphiphile beinhalten und führt durch die spezielle Abstimmung zwischen der Dicke der Hülle und ihrer Permeabilität zu
keiner wesentlichen Verzögerung der Diffusion gelöster Wirkstoffmoleküle aus der Kapsel heraus. Diese Kapseln gewährleisten,
dass die Freisetzung des Wirkstoffs wesentlich schneller, als die Wirkstoffauflösung ausgehend vom Zustand eines hilfsstofffreien
Pulvers erfolgt. Die Kapseln bzw. ihre stabilen Suspensionen können zur Darstellung neuer pharmazeutischer Zubereitungen benutzt
werden, insbesondere zur Herstellung schnellzerfallender Lyophilisate, Filme und Tabletten.

WO 2004/030649 A2

Methode zur Herstellung und Stabilisierung von Mikro- und Nanosuspensionen mit Amphiphilen und Polyelektrolyten

5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung beschreibt die Darstellung und Stabilisierung wässriger Mikro- bzw. Nanosuspensionen von schwer wasserlöslichen oder wasserunlöslichen, insbesondere pharmakologisch wirksamen Substanzen und deren Weiterverarbeitung zu resuspendierbaren Trockenpulvern.

Die Applikation schwer wasserlöslicher bzw. wasserunlöslicher Arzneistoffe sowie deren Bioverfügbarkeit stellt nach wie vor ein generelles Problem in der pharmazeutischen Formulierung dar (R. H. Müller, S. Benita, B. Böhm (Eds.) "Emulsions and Nanosuspensions for the Formulation of Poorly Soluble Drugs", Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1998; C. Jacobs, O. Kayser, R. H. Müller, *International Journal of Pharmaceutics* (2000), 196, 2, 161-164; R. H. Müller, C. Jacobs, O. Kayser, *Advanced Drug Delivery Reviews* (2001), 47, 1, 3-19). Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit solcher pharmakologisch wirksamen Substanzen ist eine hinreichend schnelle und quantitativ ausreichende Absorption im Gastrointestinaltrakt kaum zu realisieren. Die Erhöhung der Bioverfügbarkeit durch direkte intravenöse bzw. intraparenterale Applikation ist jedoch in vielen Fällen ebenfalls problematisch.

In diesem Zusammenhang wurde bereits gezeigt, dass die Erhöhung der Oberfläche solcher schwer wasserlöslichen bzw. wasserunlöslichen Substanzen, d.h. die Reduktion der Partikelgrößen, zu einer erhöhten Lösungsgeschwindigkeit und Sättigungslöslichkeit führt (B. H. L. Böhm, R. H. Müller, *Pharmaceutical Science & Technology Today* (1999), 2, 8, 336-339). Durch die Formulierung entsprechender disperser Systeme mit Partikelgrößen kleiner 1 µm und insbesondere kleiner 500 nm, können einerseits ausreichende Bioverfügbarkeiten erzielt werden, andererseits können diese Formulierungen intravenös verabreicht werden und führen nicht zu einer Blockierung des Kapillarsystems (K. Peters,

The Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2000), 45, 1, 77-83; K. Peters, R. H. Müller, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (1996), 4, 1, S44).

Für die Darstellung solcher mikro- bzw. nanodisperser Partikel wurden
5 unterschiedliche Methoden etabliert. Hierzu gehören neben mechanischen Mahltechniken, wie zum Beispiel die Trockenmahlung (Kugelmühlen, Perlmühlen, Luftstrahlmahlung) und die Nassmahlung (Premier Mill Mühle, Kugel- bzw. Perlmühle, Jet Milling), auch unterschiedliche Präzipitationstechniken, wie zum Beispiel das „via humida paratum“ – die Präzipitation durch Eingießen einer Wirkstofflösung in ein Nichtlösungsmittel (Hagers
10 Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Springer-Verlag, Heidelberg, 1994).

Allen Methoden ist gemein, dass die so erzeugten mikro- und nanodispersen Partikel, insbesondere deren wässrige Suspensionen, ohne den Zusatz von Additiven keine ausreichende Stabilität aufweisen und daher bereits in Gegenwart dieser Additive
15 hergestellt werden (DE3013839, EP0499299, EP0275796, US6048550, WO0151196, DE3579385D, DE4440337). Sie verringern die mit abnehmender Partikelgröße zunehmende Tendenz zur Aggregation und die Ostwald-Reifung, außerdem gewährleisten sie die Resuspendierbarkeit entsprechender Trockenpulver. Die hierbei zur Anwendung kommenden Additive stellen in der Regel Emulgatoren dar. Je nach Substanzeigenschaften
20 und Anwendung der dispersen Partikel handelt es sich dabei um geladene und ungeladene Tenside, wie zum Beispiel Natriumdodecylsulfat, quartäre Ammoniumsalze oder Tween-Derivate, oder auch um geladene und ungeladene Schutzkolloide, wie zum Beispiel Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidone, Gelatine, Pektine oder Polyacrylate. Ihr Einsatz erfolgt in der Regel in einer solchen Quantität, dass eine mehr als ausreichende
25 Oberflächenbelegung der nanodispersen Partikel gewährleistet ist. Hierin liegt ein entscheidender Nachteil der erwähnten Technologien zur Herstellung und Stabilisierung disperser Systeme begründet: Das Vorhandensein beträchtlicher Mengen solcher amphiphilen Substanzen bzw. Tenside, Polymere und anderer Additive kann zu erheblichen „Vehikel-Assoziierten Toxizitäten“ führen und durch die geringere Stabilität
30 einer solchen Oberflächenbeladung, kann es leicht zu Aggregationen, insbesondere bei Verdünnungen und Resuspendierung kommen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine neue Methode zur Darstellung und Stabilisierung mikro- und nanodisperser Suspensionen organischer Verbindungen sowie Kapseln mit solchen Verbindungen anzugeben, welche die genannten Probleme überwinden.

5

Diese Aufgabe wird gelöst durch die Kapseln nach Anspruch 1.

Die erfindungsgemäßen Kapsel mit einer mittleren Teilchengröße von nicht mehr als 5 µm weisen einen Kern, der zumindest einen in Wasser schwerlöslichen Wirkstoff
10 enthält, und eine Hülle mit hoher Permeabilität für den Wirkstoff auf, wobei die Hülle mindestens einen Polyelektrolyt und mindestens ein Gegenion zum Polyelektrolyt aufweist, und wobei der Polyelektrolyt und das Gegenion in der Lage sind, einen in Wasser schwerlöslichen Komplex oder ein schwerlösliches Salz miteinander zu bilden.

Die Kapseln können kristalline oder sphärisch amorphe Substanzpartikel mit einem
15 vorzugsweise mittleren Durchmesser kleiner 5 µm sein und zeigen, insbesondere im Nanometerbereich, eine erhöhte Lösungsgeschwindigkeit und im unteren Nanometerbereich eine erhöhte Sättigungslöslichkeit auf. Sie sind stabilisiert durch die als LbL-Technologie bezeichnete schrittweise, schichtweise Verkapselung mit mindestens zwei Schichten entgegengesetzt geladener Elektrolyte, wobei mindestens eines davon ein
20 Polymer ist. Die Kapselwand bedingt die Stabilität der Suspension und stellt für die verkapselte Substanz kein wesentliches Diffusionshindernis dar.

Die Erfindung wird weiterhin von dem Verfahren gemäß Anspruch 20 gelöst.

25 Das erfindungsgemäße Verfahren weist insbesondere die Schritte auf:

- (a) Bereitstellung einer Suspension des schwerlöslichen Wirkstoffs mit einer
mittleren Teilchengröße von etwa nicht mehr 5 µm;
- (b) Beschichtung der durch Schritt (a) bereitgestellten, suspendierten
Wirkstoffpartikel durch Adsorption eines Polyelektrolyten;
- 30 (c) Beschichtung der in Schritt (b) erhaltenen, mit Polyelektrolyt beschichteten
Wirkstoffpartikel durch Adsorption eines Gegenions zum Polyelektrolyten.

Die darzustellenden und zu stabilisierenden organischen Verbindungen bzw. Wirkstoffe gehören insbesondere zu den Gruppen der schwer wasserlöslichen bzw. wasserunlöslichen pharmazeutischen Wirkstoffe, diagnostischen Substanzen und Substanzen zur Nahrungsergänzung und sind insbesondere auch dadurch gekennzeichnet, dass deren Löslichkeit in Speichel, Magen- oder Dünndarmsaft bei 37 °C nicht größer ist als etwa 1 mg/ml. Solche Substanzen sind unter anderem: Aceclofenac, Acemetacin, Acetaminophen, Acetylsalicylsäure, Albendazol, Amiodaron, Beclomethasone, Betamethason, Buprenorphin, Butorphanol, Celecoxib, Cinnarizine, Chloroquin, Cortison, Danazol, Desloratadin, Dexamethason, Dexibuprofen, Dexketoprofen, Digitoxin, Dihydroergotamin, Dipyridamol, Dolasetron, Domperidone, Dronabinol, Enalapril, Ergotamin, Famotidine, Fexofenadine, Glibenclamid, Gliquidon, Griseofulvin, Hydrocortison, Hyoscyamin, Ibuprofen, Indometacin, Itraconazol, Ketoconazol, Ketoprofen, Leflunomid, Levomethadon, Levothyroxin, Loperamid, Loratadin, Lorazepam, Meclozin, Mefenaminsäure, Meloxicam, Methylprednisolon, Miconazol, Mirtazapine, Mizolastine, Naproxen, Naratriptan, Niclosamid, Olanzapine, Oxazepam, Phenylbutazon, Phenytoin, Philodepin, Piroxicam, Prednisolon, Prednison, Prednyliden, Propyphenazon, Risperidone, Rofecoxib, Sulfasalazin, Terfenadin, Testosterone, Tiaprofensäure, Triamcinolon, Triflupromazin, Tropisetron, Vardenafil, Zopiclon. Hierbei erfolgt durch die Anwendung von entgegengesetzt geladenen natürlichen bzw. synthetischen polymeren Elektrolyten im Sinne der LbL-Technologie eine Verkapselung und Stabilisierung der dispersen Partikel. Die erfindungsgemäße Verkapselung gewährleistet Suspensionsstabilität und Resuspendierbarkeit. Sie führt durch die spezielle Abstimmung zwischen der Dicke der Hülle und ihrer Permeabilität zu keiner wesentlichen Verzögerung der Diffusion gelöster Wirkstoffmoleküle aus der Kapsel heraus und führt außerdem bei Partikelgrößen im unteren µm- und insbesondere im nm-Bereich zu einer erhöhten Lösungsgeschwindigkeit und Sättigungslöslichkeit in wässriger Phase. Neben einer verbesserten Bioverfügbarkeit gewährleistet diese Erfindung ebenfalls eine verbesserte Bioverträglichkeit.

Erfindungsgemäß erfolgt die Stabilisierung dieser mikro- und nanodispersen Partikel schwer wasserlöslicher bzw. wasserunlöslicher organischer Substanzen, durch den schrittweisen schichtweisen Aufbau einer Partikelhülle. Diese Hülle besteht aus mindestens einem geladenen natürlichen und/oder synthetischen Polyelektrolyten und

mindestens einem Gegenion, wobei diese in der Lage sind, einen in Wasser schwerlöslichen Komplex oder ein schwerlösliches Salz zu bilden. Insbesondere können die hierbei zu verwendenden Gegenionen dabei ebenfalls zur Klasse der Polyelektrolyte gehören.

5

Die Darstellung der zu verkapselnden Partikel einer solchen organischen Substanz mit mittleren Partikeldurchmessern kleiner 5 μm , insbesondere mit einem mittleren Partikeldurchmesser kleiner 1 μm und besonders bevorzugt mit einem mittleren Partikeldurchmesser kleiner 500 nm, kann dabei nach den bekannten Verfahren erfolgen.

10 Zu diesen gehören insbesondere das Mahlen der organischen Substanz nach Trocken- bzw. Nassverfahren als auch durch Präzipitations- oder Kristallisationsverfahren, wie zum Beispiel durch die Verdünnung oder Entfernung eines Lösemittels oder Lösemittelgemisches, in welchem der in Wasser schwer bzw. nichtlösliche Wirkstoff zuvor gelöst vorlag. Hierbei wird zunächst in Abhängigkeit von der Nettooberflächenladung der

15 erzeugten Substanzpartikel eine primäre Stabilisierung der resultierenden Suspension durchgeführt. Dies erfolgt durch die Beschichtung mit einem entgegengesetzt zur Partikeloberfläche geladenen Polyelektrolyten oder einem monomeren oder polymeren geladenen Amphiphil, indem die Substanzpartikel bereits während ihres Herstellungsprozesses mittels eines der genannten Verfahren oder auch nach dem

20 Herstellungsprozess in einer wässrigen Lösung eines entsprechenden Polyelektrolyten bzw. Amphiphils suspendiert werden.

Die Beschichtung mit einem entgegengesetzt zur Partikeloberfläche geladenen Polyelektrolyten erfolgt hierbei insbesondere dann, wenn die erzeugten mikro- bzw.

25 nanodispersen Substanzpartikel über eine für den Beschichtungsschritt ausreichende Nettooberflächenladung verfügen. Dies ist beim Vorhandensein mindestens einer ionisierbaren chemisch-funktionellen Gruppe innerhalb des Moleküls der organischen Substanz gegeben, wobei diese chemisch-physikalische Eigenschaft insbesondere auch durch die Einstellung eines geeigneten pH-Wertes der wässrigen Suspension dieser

30 chemischen Substanz reguliert werden kann. Die Beschichtung mit einem geladenen Amphiphil erfolgt insbesondere dann, wenn die erzeugten mikro- bzw. nanodispersen Substanzpartikel über eine für die weiteren Beschichtungsschritte nicht ausreichende oder auch keine Nettooberflächenladung verfügen. Dies ist vornehmlich der Fall beim

Vorhandensein einer schwer ionisierbaren bzw. bei nicht vorhandenen ionisierbaren chemisch-funktionellen Gruppen im Molekül der organischen Substanz. In diesem Fall erfolgt eine Belegung der Partikeloberfläche nicht durch elektrostatische Wechselwirkungen sondern aufgrund hydrophober Wechselwirkung, wobei eine
5 Nettooberflächenladung, hervorgerufen durch die Beschichtung mit einem geladenen Amphiphil, resultiert.

Die derart stabilisierten, das heißt mit einem Polyelektrolyt oder einem geladenen Amphiphil beschichteten Partikel, werden nun mittels Zentrifugation, Filtration oder
10 Dialyse vom Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch sowie dem Überschuss an geladenem Amphiphil oder Polyelektrolyt abgetrennt. In einer wässrigen Lösung werden die so erhaltenen Partikel anschließend resuspendiert und wiederum vom Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch durch Zentrifugation, Filtration oder Dialyse abgetrennt. Dieser Verfahrensschritt ist optional und kann nach jedem Beschichtungsschritt mehrmals
15 wiederholt werden. Durch ihn wird gewährleistet, dass überschüssige Polyelektrolyte oder Ampholyte, die nicht die Partikeloberfläche belegen, vollständig heraus gewaschen werden. Der weitere Aufbau der Kapselschicht erfolgt derart, dass die Partikel in einer wässrigen Lösung eines entgegengesetzt zur nunmehr resultierenden Nettooberflächenladung der Partikel geladenen Polyelektrolyten – im Falle einer positiven
20 Oberflächenladung die Lösung einer Polysäure, im Falle einer negativen Oberflächenladung die Lösung einer Polybase – resuspendiert werden. Hierbei kommt es aufgrund elektrostatischer Wechselwirkungen zwischen Partikeloberfläche und dem entgegengesetzt geladenen und in wässriger Phase gelösten Polyelektrolyten zur Ausbildung einer neuen Polyelektrolytschicht und analog dazu, zur Ausbildung von
25 Polyelektrolytkomplexen zwischen den entgegengesetzt geladenen Elektrolyten.

Dies führt zu einer wesentlichen Stabilisierung der Kapselhülle und aufgrund der nichtstöchiometrischen Zusammensetzung der gebildeten Polyelektrolytkomplexe zu einer Umpolung der Nettooberflächenladung der Partikel.
30 Beide Effekte bewirken die erfindungsgemäße Stabilisierung der Partikelsuspension. Analog zu diesem Verfahrensschritt können nunmehr weitere Polyelektrolytschichten auf die Partikeloberfläche aufgebracht werden. Um eine schnelle Freisetzung der derart verkapselten organischen Verbindung gewährleisten zu können, sind Kapselwände mit

nicht mehr als 8 Schichten, insbesondere mit nicht mehr als 5 Schichten und ganz besonders mit nicht mehr als 2 Schichten bevorzugt, wobei die resultierenden Kapselhüllen ebenfalls ein oder mehrere Lipide oder Lipoide enthalten können.

5 Als amphiphile Substanz im Sinne dieser Erfindung gilt eine Substanz, die in ihrem Molekülbau sowohl einen hydrophoben als auch einen ionisierbaren bzw. ionischen hydrophilen Rest aufweist. Das Vorhandensein mindestens einer ionisierbaren bzw. ionischen chemisch-funktionellen Gruppe gewährleistet hierbei, dass die mit einer solchen amphiphilen Substanz beschichteten Partikel eine positive oder negative elektrische
10 Nettooberflächenladung aufweisen. Zur Gruppe der hiermit beschriebenen positiv geladenen Amphiphile gehören unter anderem: quartäre Ammoniumsalze ($R_4N^+X^-$), tertiäre Ammoniumsalze ($R_3NH^+X^-$) und N-Alkylpyridiniumsalze. Zur Gruppe der hiermit beschriebenen negativ geladenen Amphiphile gehören unter anderem: Alkylsulfonate ($RSO_3^-M^+$), Alkylsulfate ($RSO_4^-M^+$), Carboxylate ($RCO_2^-M^+$), wie zum Beispiel Fettsäuren
15 und deren Salze oder Phosphorsäureester, wie zum Beispiel Phosphoglyceride und Phosphatide. Neben den aufgeführten monomeren Amphiphilen können jedoch auch polymere Amphiphile eingesetzt werden, die sowohl über hydrophobe Molekülreste als auch geladene Molekülreste verfügen, insbesondere sind hierbei zu nennen Proteine, wie zum Beispiel Gelatine und synthetische Polymere, wie zum Beispiel Polystyrensulfonate.

20

Als Polyelektrolyt im Sinne der Erfindung gilt eine Substanz, die aus solchen Molekülen aufgebaut ist, in denen eine Art oder mehrere Arten von Atomen oder Atomgruppierungen regulär oder auch irregulär wiederholt aneinander gereiht sind und die
25 ionisierbare bzw. dissoziierbare chemisch-funktionelle Gruppen und eine durchschnittliche Molekülmasse von einigen Hundert bis zu einigen Millionen aufweist. In Abhängigkeit von der Art der ionisierten bzw. ionisierbaren chemisch-funktionellen Gruppen unterscheidet man generell zwischen polymeren Säuren, polymeren Basen und polymeren Ampholyten.

30 Polymere Säuren im Sinne der Erfindung haben insbesondere die Eigenschaft, dass sie in Abhängigkeit vom pH-Wert des sie umgebenden wässrigen Mediums Protonen abgeben können und dann als polymeres Anion vorliegen. Entsprechend dieser Eigenschaft unterscheidet man zwischen schwachen und starken polymeren Säuren, wobei diese

sowohl synthetische als auch natürlich vorkommende Polymere darstellen können. Beispiele für Polysäuren sind Polyacrylsäuren, Polyvinylsulfonsäuren, Polyvinylphosphonsäuren, Polyphosphorsäuren, Polymaleinsäuren, Polystyrolsulfonsäuren, Polymilchsäuren, Polyglycolsäuren, Carboxymethylcellulosen, Carboxymethyldextrane, Hyaluronsäure, Chitosansulfate, Zellulosesulfate, Sulfoethylcellulosen, Chondroitinsulfate, Dextransulfate, Carageenane, Pektine, Gummi Arabicum, Ligninsulfate, Nucleinsäuren, Alginsäuren aber auch entsprechende Co-Polymere. Im Sinne der Erfindung beinhaltet der Begriff Polysäuren ebenfalls die korrespondierenden Polyanionen der Polysäuren.

10

Polymere Basen im Sinne der Erfindung haben insbesondere die Eigenschaft, dass sie in Abhängigkeit vom pH-Wert des sie umgebenden wässrigen Mediums Protonen aufnehmen können und dann als polymeres Kation vorliegen. Entsprechend dieser Eigenschaft unterscheidet man zwischen schwachen und starken polymeren Basen, wobei diese sowohl synthetische als auch natürlich vorkommende Polymere darstellen können. Beispiele für Polybasen sind Polyvinylamine, Polyvinylpyridine, Polyallylamine, Polyethylenimine, Ammoniumsalze von Polyacrylaten, aminierte Dextrane, aminierte Cellulosen, aminierte Pektine, Chitosan, Polylysin, Spermin aber auch entsprechende Co-Polymere. Im Sinne der Erfindung beinhaltet der Begriff Polybasen ebenfalls die korrespondierenden Polykationen der Polybasen. Im Sinne der Erfindung zählen ebenfalls polymere Substanzen, die quartäre Ammoniumgruppen aufweisen, wie zum Beispiel Polydiallyldimethylammoniumchloride oder Trimethylchitosanchloride, zur Gruppe der polymeren Basen, da diese eine permanente positive Ladung aufweisen.

Polymere Ampholyte im Sinne der Erfindung haben insbesondere die Eigenschaft, dass sie in Abhängigkeit vom pH-Wert des sie umgebenden wässrigen Mediums bevorzugt als Polysäuren oder als Polybasen auftreten können. Insbesondere sind hier als Beispiele Proteine, wie Serum Albumine und Gelatinen zu erwähnen.

Die im Sinne der Erfindung beschriebenen Kapseln sind somit insbesondere dadurch gekennzeichnet, dass die Schichten der den Kern umgebenden Hülle, einzeln nacheinander durch Adsorption oder elektrostatische Selbstassemblierung erzeugt werden. Dies erlaubt die genaue Kontrolle der Schichtanzahl innerhalb der Kapselwand und somit auch die

Kontrolle der durchschnittlichen Dicke der Kapselwand. Im Rahmen dieser Erfindung sind Kapseln bevorzugt, die aus 2 bis 8 Schichten aufgebaut sind, wodurch die Kapselhüllen eine durchschnittliche Dicke von nicht mehr als etwa 20 nm und vorzugsweise nicht mehr als etwa 10 nm aufweisen. Durch die Adsorption von Polyelektrolyten sind sie zusätzlich
5 gekennzeichnet durch ein positives oder negatives Zetapotential mit einem Betrag von mindestens 10 mV, vorzugsweise von mindestens 20 mV. Die durch die Kapselhülle resultierende Stabilität dieser Suspensionen gestattet es, das diese Partikel in geeigneten wässrigen Phasen suspendiert werden und einer Gefriertrocknung unterworfen werden können.

10

Die besondere Eigenschaft dieser Kapseln ist die Kombination aus kleiner Partikelgröße, hoher Suspensionsstabilität, kontrollierbarer Kapselwandstärke und hoher Permeabilität sowie einer hohen Auflösungsgeschwindigkeit der schwer wasserlöslichen bzw. wasserunlöslichen organischen Substanz. Diese Kombination gewährleistet, dass die
15 beschriebenen Kapseln unter „Sink-Bedingungen“ mindestens 90 Gewichtsprozent ihres Wirkstoffes innerhalb von 15 Minuten abgeben. Diese Freisetzung erfolgt dabei wesentlich schneller, als die Wirkstoffauflösung ausgehend vom Zustand eines hilfsstofffreien Pulvers.

20 Die beschriebene Kapsel besteht aus einem Kern, der einen Gehalt an schwerlöslichen organischen Substanzen, insbesondere an schwerlöslichen Wirkstoffen, von mindestens 50 Gewichtsprozent aufweist. Diese Kapseln bzw. die stabilen Suspensionen dieser Partikel dienen insbesondere zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen dieser Wirkstoffe. Hierbei sind orale, parenterale, pulmonale, nasale,
25 ophthalmische, dermale oder transdermale Applikationen bevorzugt. Neben der Darstellung pharmazeutischer Suspensionen, sind sie besonders zur Herstellung von festen, schnellfreisetzenden Zubereitungen des schwerlöslichen Wirkstoffs für orale Applikationen geeignet. Hierbei handelt es sich unter anderem um die Verwendung zur Herstellung schnellzerfallender Lyophilisate, schnellzerfallender Filme und auch
30 schnellzerfallender Tabletten, die insbesondere zur Behandlung akuter Erkrankungen oder Symptomen geeignet sind.

Beispiel 1

Unter starkem Rühren erfolgt die Zugabe einer Lösung von Butorphanol in Dimethylsulfoxid (0,2 ml; 25 mg/ml) zu einer Lösung von Natriumdodecylsulfat in einem Glycinpuffer (2 ml; 0,125 % Natriumdodecylsulfat; 50 mM Glycin; 50mM Natriumchlorid; pH 11). Die resultierende Suspension wird zentrifugiert (5 min; 10000 U/min) und der Überstand abgetrennt. Der Feststoff wird in Glycinpuffer (0,1 ml; 50 mM Glycin; 50mM Natriumchlorid; pH 11) resuspendiert und mit einer Lösung von Poly(dimethylallylamin) in Glycinpuffer (1 ml; 2 mg/ml Poly(dimethylallylamin); 50 mM Glycin; 50mM Natriumchlorid; pH 11) versetzt und geschüttelt (10 min). Mittels Zentrifugation (5 min; 10000 U/min) wird der Überstand abgetrennt und der Feststoff in Glycinpuffer (0,5 ml; 50 mM Glycin; 50mM Natriumchlorid; pH 11) resuspendiert. Es resultiert eine stabile Suspension von Butorphanol mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 850 nm.

15

Beispiel 2

Mikronisiertes Ketoprofen (10 mg; durchschnittliche Partikelgröße 5 µm) wird in einer Salzsäurelösung von Chitosan (2 ml; 1 mg/ml Chitosan; 0.1 M Natriumchlorid; pH 3,5, Ketoprofengesättigt) mittels Ultraschall (30 min) resuspendiert. Anschließend wird der Überstand durch Zentrifugation (2 min; 4000 U/min) abgetrennt und die Ketoprofenpartikel zwei Mal mit einer Salzsäurelösung (0,5 ml; 0.1 M Natriumchlorid; pH 3,5, Ketoprofengesättigt) gewaschen und der jeweilige Überstand wiederum mittels Zentrifugation (2 min; 4000 U/min) abgetrennt. Die resultierenden Partikel werden in einer Salzsäurelösung (0,1 ml; 0.1 M Natriumchlorid; pH 3,5, Ketoprofengesättigt) resuspendiert und mit einer Salzsäurelösung von Chondroitinsulfat (2 ml; 1 mg/ml Chondroitinsulfat; 0.1 M Natriumchlorid; pH 3,5, Ketoprofengesättigt) versetzt und geschüttelt (10 min). Anschließend wird der Überstand mittels zentrifugation (2 min; 4000 U/min) abgetrennt, die Partikel mit einer Salzsäurelösung (0,5 ml; 0.1 M Natriumchlorid; pH 3,5, Ketoprofengesättigt) gewaschen und der Überstand wiederum mittels Zentrifugation (2 min; 4000 U/min) abgetrennt. Die resultierenden Partikel werden in einer Salzsäurelösung (0,5 ml; 0.1 M Natriumchlorid; pH 3,5, Ketoprofengesättigt) resuspendiert und es resultiert eine stabile Ketopropensuspension mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 5 µm.

30

List schwer wasserlöslicher Substanzen

- Aceclofenac, Acemetacin, Acetaminophen, Acetylsalicylsäure, Albendazol, Amiodaron, Beclomethasone, Betamethason, Buprenorphin, Butorphanol, Celecoxib, 5 Cinnarizine, Chloroquin, Cortison, Danazol, Desloratadin, Dexamethason, Dexibuprofen, Dexketoprofen, Digitoxin, Dihydroergotamin, Dipyridamol, Dolasetron, Domperidone, Dronabinol, Enalapril, Ergotamin, Famotidine, Fexofenadine, Glibenclamid, Gliquidon, Griseofulvin, Hydrocortison, Hyoscyamin, Ibuprofen, Indometacin, Itraconazol, Ketoconazol, Ketoprofen, Leflunomid, Levomethadon, Levothyroxin, Loperamid, 10 Loratadin, Lorazepam, Meclozin, Mefenaminsäure, Meloxicam, Methylprednisolon, Miconazol, Mirtazapine, Mizolastine, Naproxen, Naratriptan, Niclosamid, Olanzapine, Oxazepam, Phenylbutazon, Phenytoin, Philodepin, Piroxicam, Prednisolon, Prednison, Prednyliden, Propyphenazon, Risperidone, Rofecoxib, Sulfasalazin, Terfenadin, Testosterone, Tiaprofensäure, Triamcinolon, Triflupromazin, Tropicsetron, Vardenafil, 15 Zopiclon

Patentansprüche

1. Kapsel mit einer mittleren Teilchengröße von nicht mehr als 5 μm , gekennzeichnet durch einen Kern, enthaltend zumindest einen in Wasser schwerlöslichen Wirkstoff, und eine Hülle mit hoher Permeabilität für den Wirkstoff, wobei die Hülle mindestens einen Polyelektrolyt und mindestens ein Gegenion zum Polyelektrolyt enthält, und wobei der Polyelektrolyt und das Gegenion in der Lage sind, einen in Wasser schwerlöslichen Komplex oder ein schwerlösliches Salz miteinander zu bilden.
2. Kapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Gegenion zum Polyelektrolyten ebenfalls ein Polyelektrolyt ist.
3. Kapsel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass der oder einer der Polyelektrolyte eine positiv geladene Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend die natürlichen und/oder synthetischen Polybasen bzw. deren korrespondierenden Salze, insbesondere aus der Gruppe der Polyvinylamine, Polyvinylpyridine, Polyallylamine, Polyethylenimine, Ammoniumsalze von Polyacrylaten, aminierte Dextrane, aminierte Cellulosen, aminierte Pektine, Chitosane, Polylysine, Spermin, Spermidin aber auch entsprechender Co-Polymere sowie polymere Substanzen mit quartären Ammoniumgruppen, wie zum Beispiel Polydiallyldimethylammoniumchloride oder Trimethylchitosanchloride, ist.
4. Kapsel nach Anspruch 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass der oder einer der Polyelektrolyte eine negativ geladene Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend die natürlichen und/oder synthetischen Polysäuren bzw. deren korrespondierenden Salze, insbesondere aus der Gruppe der Polyacrylsäuren, Polyvinylsulfonsäuren, Polyvinylphosphonsäuren, Polyphosphorsäuren, Polymaleinsäuren, Polystyrolsulfonsäuren, Polymilchsäuren, Polyglycolsäuren, Carboxymethylcellulosen, Carboxymethyldextrane, Hyaluronsäure, Chitosansulfate, Cellulosesulfate, Sulfoethylcellulosen, Chondroitinsulfate, Dextransulfate, Carageenane, Pektine, Gummi Arabicum, Ligninsulfate, Nukleinsäuren, Alginsäuren aber auch entsprechender Co-Polymere gehören, ist.

5. Kapsel nach Anspruch 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle aus mehreren Schichten und vorzugsweise aus 2 bis 8 Schichten aufgebaut ist.

6. Kapsel nach Anspruch 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass die Schichten der Hülle auf dem Kern einzeln nacheinander durch Adsorption oder elektrostatische Selbstassemblierung erzeugt sind.

7. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle zusätzlich ein oder mehrere Lipide oder Lipoide enthält.

8. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle eine niedermolekulare oder polymere ionische amphiphile Substanz mit enthält, welche mit der Oberfläche des Kerns unmittelbar in Kontakt steht.

9. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die niedermolekulare ionische amphiphile Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend die quartären Ammoniumsalze ($R_4N^+X^-$), tertiären Ammoniumsalze ($R_3NH^+X^-$), N-Alkylpyridiniumsalze oder einer Mischung dieser, Alkylsulfonate ($RSO_3^-M^+$), Alkylsulfate ($RSO_4^-M^+$), Carboxylate ($RCO_3^-M^+$), wie zum Beispiel Fettsäuren und deren Salze oder Phosphorsäureester, wie zum Beispiel Phosphoglyceride und Phosphatide, oder einer Mischung dieser, ist.

10. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die polymere ionische amphiphile Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend Proteine, wie zum Beispiel Gelatinen bzw. synthetische Polymere, wie zum Beispiel Polystyrensulfonate und deren Co-Polymere, ist.

11. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle eine durchschnittliche Dicke von nicht mehr als etwa 20 nm und vorzugsweise nicht mehr als etwa 10 nm aufweist.

12. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die durchschnittliche Dicke der Hülle so auf ihre Permeabilität abgestimmt ist, dass sie die Diffusion gelöster Wirkstoffmoleküle aus der Kapsel heraus nicht wesentlich verzögert.

13. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie unter Sink-Bedingungen mindestens 90 Gew.-% ihres Wirkstoffs innerhalb von 15 Minuten freisetzt.

14. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Wirkstofffreisetzung unter Sink-Bedingungen schneller geschieht als die Wirkstoffauflösung ausgehend vom Zustand eines hilfsstofffreien Pulvers.

15. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch eine mittlere Teilchengröße von nicht mehr als 5 μm , vorzugsweise von nicht mehr als 1 μm , und insbesondere von nicht mehr als 500 nm.

16. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch ein positives oder negatives Zetapotential mit einem Betrag von mindestens 10 mV, vorzugsweise von mindestens 20 mV.

17. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Kern einen Gehalt des schwerlöslichen Wirkstoffs von mindestens 50 Gew.-% aufweist.

18. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Löslichkeit des schwerlöslichen Wirkstoffs in Speichel, Magen- oder Dünndarmsaft bei 37 °C nicht größer ist als etwa 1 mg/ml.

19. Kapsel nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein pharmazeutischer Wirkstoff, eine diagnostische Substanz oder eine Substanz zur Nahrungsergänzung ist.

20. Verfahren zur Herstellung von Kapseln insbesondere nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Schritte:

- (a) Bereitstellung einer Suspension des schwerlöslichen Wirkstoffs mit einer mittleren Teilchengröße von etwa nicht mehr 5 μm ;
- (b) Beschichtung der durch Schritt (a) bereitgestellten, suspendierten Wirkstoffpartikel durch Adsorption eines Polyelektrolyten;
- (c) Beschichtung der in Schritt (b) erhaltenen, mit Polyelektrolyt beschichteten Wirkstoffpartikel durch Adsorption eines Gegenions zum Polyelektrolyten.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass der oder einer der Polyelektrolyte eine positiv geladene Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend die natürlichen und/oder synthetischen Polybasen bzw. deren korrespondierenden Salze, insbesondere aus der Gruppe der Polyvinylamine, Polyvinylpyridine, Polyallylamine, Polyethylenimine, Ammoniumsalze von Polyacrylaten, aminierte Dextrane, aminierte Cellulosen, aminierte Pektine, Chitosane, Polylysine, Spermin, Spermidin aber auch entsprechender Co-Polymere sowie polymere Substanzen mit quartären Ammoniumgruppen, wie zum Beispiel Polydiallyldimethylammoniumchloride oder Trimethylchitosanchloride, ist.

22. Verfahren nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass der oder einer der Polyelektrolyte eine negativ geladene Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend die natürlichen und/oder synthetischen Polysäuren bzw. deren korrespondierenden Salze, insbesondere aus der Gruppe der Polyacrylsäuren, Polyvinylsulfonsäuren, Polyvinylphosphonsäuren, Polyphosphorsäuren, Polymaleinsäuren, Polystyrolsulfonsäuren, Polymilchsäuren, Polyglycolsäuren, Carboxymethylcellulosen, Carboxymethyldextrane, Hyaluronsäure, Chitosansulfate, Cellulosesulfate, Sulfoethylcellulosen, Chondroitinsulfate, Dextransulfate, Carageenane, Pektine, Gummi Arabicum, Ligninsulfate, Nukleinsäuren, Alginsäuren aber auch entsprechender Co-Polymere gehören, ist.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 20-22, dadurch gekennzeichnet, dass die in Schritt (a) bereitgestellte Suspension zuvor durch Präzipitieren des Wirkstoffs hergestellt wurde.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 20-23, dadurch gekennzeichnet, dass die Präzipitation durch die Verdünnung oder Entfernung eines Lösemittels oder Lösemittelgemischs erfolgte, in welchem der schwerlösliche Wirkstoff zuvor gelöst vorlag.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 20-24, dadurch gekennzeichnet, dass die in Schritt (a) bereitgestellte Suspension zuvor durch Mahlen des Wirkstoffs hergestellt wurde.

26. Verfahren nach Anspruch 20-25, dadurch gekennzeichnet, dass die in Schritt (a) bereitgestellte Suspension als Stabilisator eine amphiphile Substanz enthält.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 20-26, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Schritt zwischen Schritt (a) und Schritt (b), in welchem die in Schritt (a) bereitgestellten, suspendierten Wirkstoffpartikel zunächst durch Adsorption mit einer ionischen amphiphilen Substanz beschichtet werden.

5 28. Verfahren nach einem der Ansprüche 20-27, dadurch gekennzeichnet, dass der oder einer der ionischen Amphiphile eine niedermolekulare Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend die quartären Ammoniumsalze ($R_4N^+X^-$), tertiären Ammoniumsalze ($R_3NH^+X^-$), N-Alkylpyridiniumsalze oder einer Mischung dieser, Alkylsulfonate ($RSO_3^-M^+$), Alkylsulfate ($RSO_4^-M^+$), Carboxylate ($RCO_3^-M^+$), wie zum Beispiel Fettsäuren und
10 deren Salze oder Phosphorsäureester, wie zum Beispiel Phosphoglyceride und Phosphatide, oder einer Mischung dieser, ist.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 20-28, dadurch gekennzeichnet, dass der oder einer der ionischen Amphiphile eine polymere Substanz ausgewählt aus der Gruppe umfassend Proteine, wie zum Beispiel Gelatinen bzw. synthetische Polymere, wie zum
15 Beispiel Polystyrensulfonate und deren Co-Polymere, ist.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 20-29, gekennzeichnet durch einen zusätzlichen Schritt nach Schritt (b) und/oder Schritt (c), in welchem die beschichteten Wirkstoffpartikel gewaschen werden.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 20-30, gekennzeichnet durch eine mittlere
20 Teilchengröße von nicht mehr als 5 μm , vorzugsweise von nicht mehr als 1 μm , und insbesondere von nicht mehr als 500 nm.

32. Verwendung von Kapseln nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung des Wirkstoffs zur oralen, parenteralen, pulmonalen, nasalen, ophthalmischen, dermalen oder transdermalen Applikation.

25 33. Verwendung von Kapseln nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Herstellung einer festen, schnellfreisetzenden Zubereitung des schwerlöslichen Wirkstoffs für die orale Applikation.

34. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Herstellung eines schnellzerfallenden Lyophilisats, eines schnellzerfallenden Films oder einer schnellzerfallenden Tablette.

35. Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Herstellung einer
5 Zubereitung zur Behandlung von akuten Erkrankungen oder Symptomen.

36. Verwendung von Kapseln nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Herstellung einer stabilen Suspension oder Nanosuspension des schwerlöslichen Wirkstoffs.